



Revisión

RAD51C y RAD51D en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

RAD51C and RAD51D in the hereditary breast and ovarian cancer syndrome

Ana Isabel Sánchez Bermúdez, M.^a Desamparados Sarabia Meseguer,
Verónica Castillo Guardiola, Francisco Ruiz Espejo y José Antonio Noguera Velasco

Laboratorio de Diagnóstico Genético, Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Recibido: 24/04/2020
Aceptado: 06/10/2020

Correspondencia: Ana Isabel Sánchez Bermúdez. Laboratorio de Diagnóstico Genético, Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. 30120 El Palmar, Murcia
e-mail: ana.sanchez.bermudez@gmail.com

Palabras clave:

RAD51C. RAD51D. Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. Recombinación homóloga.

RESUMEN

El riesgo de cáncer de mama se duplica en parientes de primer grado de mujeres con cáncer de mama, mientras que el de cáncer de ovario se triplica con parientes afectas de esta enfermedad comparadas con mujeres sin antecedentes familiares. El síndrome más frecuente de predisposición hereditaria para estos tipos de cáncer es el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. Este síndrome está relacionado principalmente con alteraciones germinales en los genes *BRCA1* (*breast cancer 1*) y *BRCA2* (*breast cancer 2*), pero el estudio de otros genes de susceptibilidad es actualmente un campo muy activo. Este trabajo se centra en la implicación de los genes *RAD51C* y *RAD51D* en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. El objetivo del estudio es conocer la relación molecular de estos genes con *BRCA1* y *BRCA2* mediante el mecanismo de recombinación homóloga y realizar un análisis de prevalencia mutacional de *RAD51C* y *RAD51D* en trabajos publicados hasta ahora con el fin de aportar información sobre la relación genotipo-fenotipo dentro de las familias con síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. La prevalencia mutacional encontrada en *RAD51C* y *RAD51D* oscila entre un 0 % y 2,9 %

Agradecimientos: la Asociación Española de Laboratorio Clínico (AEFA), ha apoyado y colaborado con este proyecto mediante la dotación de la beca AEFA posresidencia.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

DOI: 10.20960/revmedlab.00024

Sánchez Bermúdez AI, Sarabia Meseguer MD, Castillo Guardiola V, Ruiz Espejo F, Noguera Velasco JA. *RAD51C y RAD51D* en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. Rev Med Lab 2020;1(3):108-119

y entre 0,2 % y 2,1 %, respectivamente, variando notablemente en función de la población a estudio y el fenotipo familiar. La mayor prevalencia mutacional en ambos genes se encontró en familias en las que coexistían ambos tumores.

Keywords:

RAD51C. RAD51D. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. Homologous recombination.

ABSTRACT

The risk of breast cancer doubles in first-degree relatives of women with breast cancer, while the risk of ovarian cancer triples in relatives affected by this disease compared with women with no family history. The most common inherited predisposition syndrome for these cancers is the hereditary breast and ovarian cancer syndrome. This syndrome is mainly related to germline alterations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes, but the study of other susceptibility genes is currently a very active research field. This work focuses on the involvement of the *RAD51C* and *RAD51D* genes in hereditary breast and ovarian cancer syndrome. The aim of the study is to know the molecular relationship of these genes with *BRCA1* and *BRCA2* through the *homologous recombination* mechanism and to carry out a mutational prevalence analysis of *RAD51C* and *RAD51D* in works published to date, in order to provide information about the genotype-phenotype relationship within families with hereditary breast and ovarian cancer syndrome. The mutational prevalence found in *RAD51C* and *RAD51D* ranges between 0 % and 2.9 % and between 0.2 % and 2.1 %, respectively, varying notably depending on the study population and the family phenotype. The highest mutational prevalence in both genes was found in families in which breast cancer and ovarian cancer coexisted.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SCMOH) representa a un grupo de familias en las que se observa un incremento de riesgo a desarrollar estas patologías y otros cánceres asociados (como páncreas y próstata), a una menor edad de diagnóstico comparado con la población general, y la aparición de varios tumores en el mismo individuo, ya sean sincrónicos o metacrónicos, entre otras características (1). Este síndrome está relacionado principalmente con alteraciones germinales en los genes *BRCA1* (*breast cancer 1*) (OMIM*113705) y *BRCA2* (*breast cancer 2*) (OMIM*600185) (2). Estos dos genes juegan un papel importante en el mantenimiento de la estabilidad genómica mediante la reparación de las roturas de doble cadena de ADN (*DNA double-strand breaks*, DSBs). Ambos son genes de alta penetrancia, mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* confieren un riesgo acumulado promedio del 65 % y 45 % para el cáncer de mama (CM) y del 39 % y 11 % para el cáncer de ovario (CO) a la edad de 70 años, respectivamente (3).

Hasta hace poco tiempo, el test genético aplicado a individuos de alto riesgo, se limitaba principalmente a *BRCA1* y *BRCA2*, pero gracias al desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva (*next-generation sequencing*, NGS), se han incrementado los genes analizados con el fin de explicar la predisposición al cáncer de estas familias. Debido a su relación con los genes *BRCA*,

se han estudiado genes de reparación de desajustes (*mismatch repair*) (MMR) (*MLH1*, *MSH2*, *PMS1*, *PMS2* y *MSH6*) y genes de la recombinación homóloga (*ATM*, *CHEK2*, *PALB2* o parálogos de *RAD51*, *RAD51C* y *RAD51D*).

Por su alta implicación en los mecanismos de reparación y su interacción con *BRCA1* y *BRCA2*, *RAD51C* y *RAD51D* son dos genes a los que se extiende el estudio genético de las familias con SCMOH en la actualidad. Son clasificados como genes de moderada penetrancia, y se estima que confieren un riesgo relativo de cáncer de entre 1,5 y 5. El objetivo de este trabajo, es realizar una revisión acerca del mecanismo de implicación en la estabilidad genética celular de estas proteínas y de la prevalencia mutacional observada en los estudios realizados hasta el momento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para el estudio de prevalencia mutacional por fenotipo, se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed de NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) sobre mutaciones *RAD51C* y *RAD51D* y se seleccionaron aquellos estudios realizados hasta diciembre de 2019 en los que se especificara el fenotipo familiar, excluyendo aquellos en los que no se recogía este dato. Sobre *RAD51C* se seleccionaron 17 artículos y sobre *RAD51D* se seleccionaron 9.

Mecanismos moleculares

Recombinación homóloga

El mecanismo de recombinación homóloga (RH) se define por la búsqueda de homología seguida por el apareamiento, el intercambio y la regeneración entre cadenas homólogas. Desempeña un papel importante en la reparación de las DSBs, corrigiendo algunos errores que pudieran surgir en la horquilla de replicación (4). Merece la pena señalar que la RH está involucrada en el mantenimiento telomérico en aquellas células que no poseen telomerasas y elongan los telómeros por un mecanismo alternativo (ALT: *alternative lengthening of telomeres*) (5).

Anormalidades en la vía de RH causan inestabilidad genómica y reordenamientos cromosómicos y han sido asociadas con enfermedades genéticas incluyendo ataxia-telangiectasia, síndrome de Nijmegen *break*, anemia de Fanconi (AF) o síndrome de Bloom. La inestabilidad genómica derivada de la alteración de RH también ha sido relacionada con el proceso de carcinogénesis (6).

Concretamente, la RH consta de las siguientes etapas (Fig. 1). Tras la detección de DSBs, en la etapa inicial, se desencadena una cascada iniciada por las proteínas quinasas ATM y ATR que fosforilan sustratos requeridos para llevar a cabo el proceso como son las proteínas CHEK2, P53, BRCA1 y H2AX. BRCA1, con la colaboración de BARD1 y BRIP1, actúa de mediador para reclutar y organizar las proteínas en los sitios de reparación. El complejo MRN, formado por MRE11, RAD50 y NBS1, degrada los extremos del DSB gracias a su actividad exonucleasa 5'-3' y deja los extremos 3' en forma de ADN monocatenario (ssDNA). A continuación, la proteína de replicación A (RPA) y RAD52 se unen al extremo 3' de la hebra sencilla de ADN para proteger el ADN y prevenir la formación de estructuras secundarias. Es BRCA2, mediante la unión con PALB2, quien recluta a RAD51. Aunque es la proteína RAD51 quien lleva a cabo el paso bioquímico definitivo del mecanismo de RH, es BRCA2 quien permite la traslocación nuclear de RAD51 y favorece su unión al ssDNA para formar una estructura llamada nucleofilamento. Una vez formado el nucleofilamento proteico de monómeros

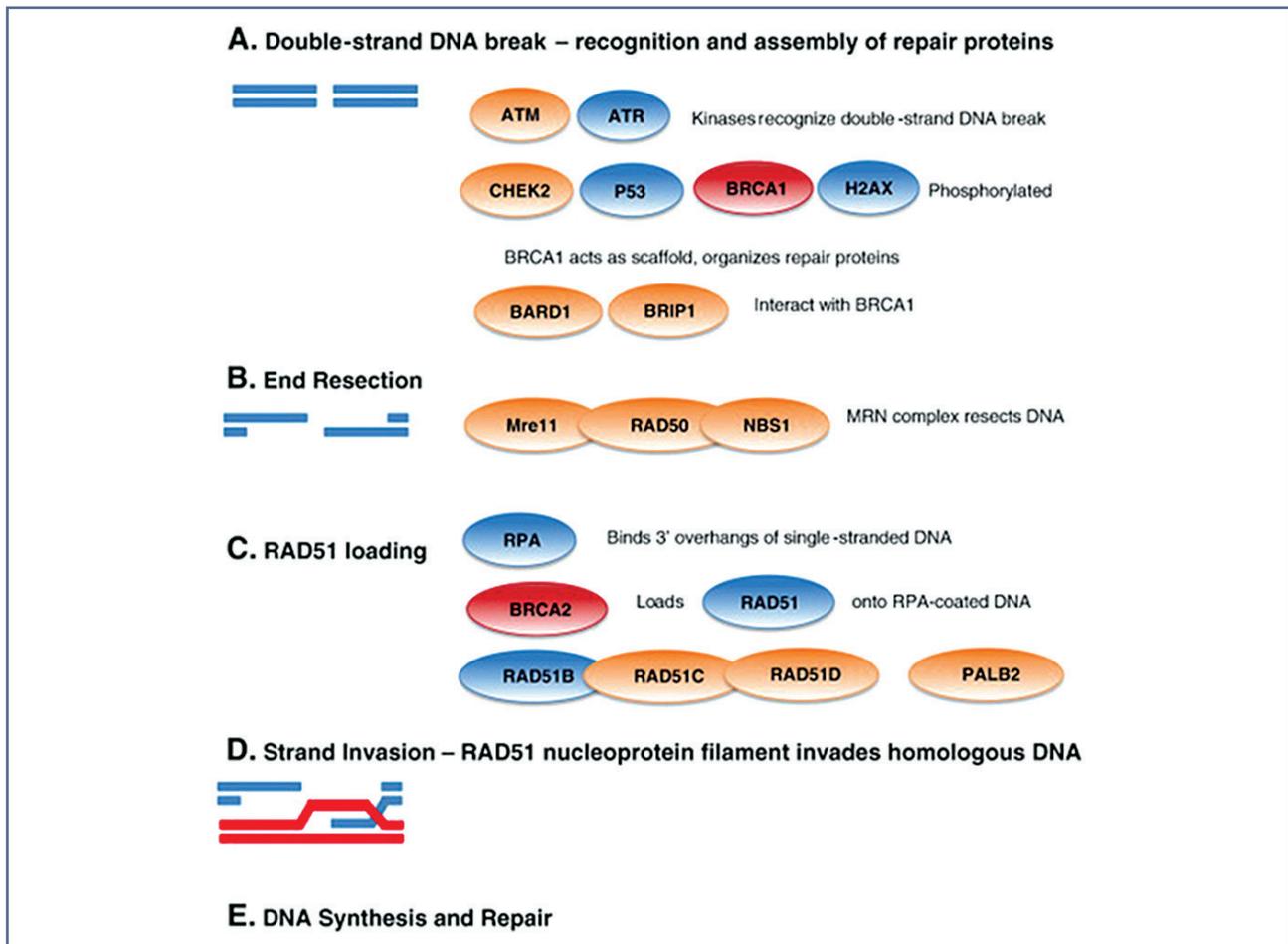


Figura 1 – Etapas del proceso de recombinación homóloga. A. Reconocimiento del daño en la doble hebra. B. Corte del ADN por el complejo MRN. C. Formación de filamento de nucleoproteína RAD51 y traslocación mediada por BRCA2. D. El filamento RAD51 invade el ADN homólogo. E. Síntesis y reparación del ADN. Tomado de Walsh y cols. 2015 (7).

de RAD51, se produce el intercambio de las hebras homólogas durante el cual el ssDNA invade el ADN dúplex homólogo, desplazando la hebra idéntica del dúplex y la formación de un bucle de desplazamiento. Por último, se inicia la síntesis de la nueva cadena de ADN por una polimerasa. La estructura es resuelta por enzimas helicasas y ligasas específicas. De esta manera la RH repara el ADN con fidelidad usando la cromátida hermana como un molde para la síntesis de la nueva cadena de ADN intacta.

RAD51 y parálogos de RAD51

La proteína RAD51 es una recombinasa, con actividad ATPasa, que polimeriza alrededor de la ssDNA formando un nucleofilamento proteico cuya función es la búsqueda de homología y la invasión de la hebra homóloga de ADN.

Los parálogos de RAD51 tienen un importante papel en el mantenimiento de la estabilidad genómica mediante la reparación del ADN. Se han identificado 5 parálogos RAD51 en vertebrados, que interactúan unos con otros para constituir dos complejos, RAD51B-RAD51C-RAD51D-XRCC2 (*BCDX2 complex*) y RAD51C-XRCC3 (*CX3 complex*).

Respecto a su estructura, destacar que tienen una organización molecular muy similar, conservada a través de la escala evolutiva. Comparten entre el 20-30 % de la secuencia de aminoácidos entre sí. Esta secuencia conservada se encuentra predominantemente en el dominio de ATPasa (8).

RAD51C

Dentro de los parálogos de RAD51 podríamos destacar a RAD51C/FANCO bien por su papel en el mantenimiento de la integridad genómica o bien por su relación en AF y en el SCMOH. Aunque los mecanismos no están del todo claros, se le han atribuido numerosas funciones celulares (Fig. 2).

Badie y cols. le atribuyen a RAD51C un papel inicial en la reparación de DSB y lo catalogan como una proteína de señalización del daño en el ADN (Fig. 2a). RAD51C es requerido para la fosforilación de CHEK2 por ATM, por lo que esta teoría convierte a RAD51C en una proteína reguladora del ciclo celular (9) (Fig. 2d).

Durante el proceso de RH, se postula a RAD51C y a otros parálogos como promotores de la formación del nucleofilamento proteico de RAD51 (10,11) (Fig. 2b). Otros datos sostienen una función de RAD51C en un estadio tardío de la RH, implicado en la resolución de los *Holliday junctions* (HJ) (12) (Fig. 2c).

Existen estudios que demuestran la participación de RAD51C en la ruta de reparación de entrecruzamientos intercatenarios (*interstrand DNA crosslinks*) (ICLs) mediada por las proteínas AF (proteínas de la anemia de Fanconi) (13) (Fig. 2f).

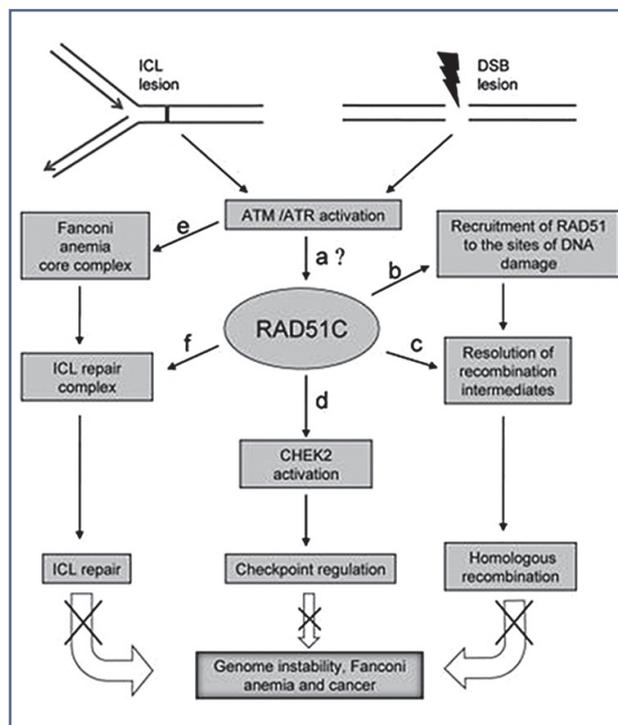


Figura 2 – Esquema de las funciones de RAD51C. a. Señalizador de roturas de doble cadena de ADN (DSB) mediada por ATM/ATR. b. Promotor de la formación de nucleofilamentos de RAD51. c. Resolución de los entrecruzamientos Holliday junctions en la recombinación homóloga. d. Regulador del ciclo celular mediante la activación de CHEK2. e. Activación del complejo AF en respuesta a entrecruzamientos intercatenarios mediante ATR quinasa. f. Detección de entrecruzamientos intercatenarios (ICL). Tomado de Somyajit y cols., 2010 (14).

RAD51D

El papel que juega RAD51D en la RH no está del todo claro. Forma complejo con RAD51B, RAD51C y XRCC2 (*BCDX2 complex*). La actividad de este complejo todavía no está bien definida *in vivo*, pero se une predominantemente a la intersección de los cuatro brazos de la unión tipo *Holliday* (HJ). RAD51D puede formar un subcomplejo con XRCC2 que posee actividad ATPasa sustancialmente estimulada en presencia de ADN de cadena sencilla. Se cree que el complejo RAD51D-XRCC2 se une a una helicasa para interrumpir la estructura generada por la invasión de la hebra de ADN monocatenaria hacia su cromátida homóloga (*Holliday junctions*) (15).

RAD51D juega un papel importante en la protección de los telómeros. Se sabe que la enzima telomerasa es la principal vía de elongación de los telómeros, sin embargo, la RH puede ser un mecanismo alternativo del mantenimiento de la longitud de los telómeros y supervivencia celular. En un modelo celular con depleción de RAD51D en células con ausencia o inactivación de telomerasa se vio reducción de los telómeros y un aumento en la incidencia de fusiones teloméricas (16).

RAD51C y RAD51D como genes de susceptibilidad al cáncer

Prevalencia mutacional de RAD51C

El gen *RAD51C* (OMIM* 602774) fue identificado inicialmente en una familia con fenotipo de anemia de Fanconi en la que se detectó una variante de cambio de sentido (*missense*) en homocigosis (13). Además, mutaciones bialélicas en otros genes de RH (*BRCA2*, *PALB2* y *BRIP1*) se han descrito en este tipo de síndrome. Más adelante, la evidencia de que la familia *RAD51* son genes supresores de tumores se hizo realidad a partir de estudios de *RAD51C* y *RAD51D*.

El primer estudio realizado en familias con SCMOH fue publicado por Meindl y cols. en 2010. Se analizó *RAD51C* en 1.100 casos índice de familias alemanas con CM y CO sin variantes patogénicas detectadas en *BRCA1* ni en *BRCA2* y se identificaron seis mutaciones monoalélicas que conferirían un aumento de riesgo para CM y CO. El patrón de segregación de las seis familias fue completo ya que todos los familiares de primer grado afectados fueron portadores. Los amplios estudios de segregación, pérdida de heterocigosidad y funcionalidad de las variantes encontradas, aportaron evidencias para pensar que estas familias se comportarían de forma muy similar a las portadoras de mutación *BRCA1/2* (17).

Desde entonces, tanto a nivel nacional como internacional, se han realizado múltiples estudios sobre distintas poblaciones obteniendo resultados dispares, con tasas de mutación de entre 0 y 2,9 % (17-29). Estas diferencias de prevalencia podrían ser debidas a la baja frecuencia de variantes patogénicas de estos genes o a las diferencias en los criterios de selección utilizados. Además, es importante tener en cuenta que existen características específicas de las poblaciones que afectan de forma considerable a las frecuencias poblacionales. Un ejemplo de esas características específicas puede ser la presencia del efecto fundador de una variante en una población. En la tabla I se recoge un resumen de los trabajos realizados hasta la fecha más destacados. Se incluyeron 17 estudios en los que se detectaron variantes patogénicas de este gen. Las prevalencias más altas se describen en un estudio sobre población francesa (2,6 %) (30) y otro en Reino Unido (2,9 %) (31). Sin embargo, en 8 de los estudios incluidos no se detectaron variantes patogénicas en los grupos de estudio.

RAD51C en familias con CM y CO

Desde el primer estudio publicado por Meindl y cols., en 2010, ya se evidenció una mayor asociación de mutaciones en *RAD51C* con familias en las que coexistía el CM y CO. Se detectaron 6 variantes patogénicas en 480 familias con este fenotipo (1,3 %) y ninguna en 620 familias con fenotipo exclusivamente de CM. En las seis familias portadoras la media de edad al diagnóstico de CM fue de 53 (33-78) años y la de CO de 60 (50-81) años (17).

Loveday y cols., en un amplio estudio, recogieron 1.102 familias del Reino Unido con historia de CM y CO e identificaron 8 variantes patogénicas (0,7 %). La prevalencia fue mayor en familias con múltiples casos de CO (1,3 % en familias con dos o más casos y un 3 % en familias con 3 o más) (32).

Pelttari y cols., realizaron un análisis de 277 familias: 130 con historia exclusivamente de CM, 139 familias en las que coexistía CM y CO y 8 con casos de CO únicamente. Entre estas familias se identificaron dos variantes patogénicas recurrentes en 4 familias (c.93delG y c.837 + 1G>A). La delección se determinó en una familia con 4 CM y un familiar con CM y CO y en otra familia en la que únicamente había dos casos de CO. La variante c.837+1G>A se detectó en una familia con CM y CO y en una familia con ovario exclusivamente. En total, se obtuvo un rendimiento de 1,4 % en familias con fenotipo de CM y CO (2/139). Debido a los resultados obtenidos, Pelttari continuó el estudio realizando un *screening* de estas dos variantes en la población finlandesa concluyendo que estas variantes patogénicas en *RAD51C* fueron asociadas a un aumento de riesgo de CM y CO (OR = 13,59, IC95 % 1,89-94,6) (18).

En población española se han realizado cuatro estudios en familias con CM y CO. En el primero de ellos, realizado en 2011 por Romero y cols., solo se detectó una variante patogénica de *RAD51C* en las 492 (0,2 %) familias estudiadas (26). Curiosamente, el portador de la variante (c.774delT) fue sueco. Esa mutación fue descrita por Vuorela y cols. en un caso de cáncer de ovario en un estudio sobre población sueca y finlandesa (29). Ya en 2012, Osorio y cols. publicaron un trabajo sobre 785 familias españolas en las que se identificaron 17 variantes, 5 de ellas patogénicas (27). En este estudio, se incluyó la familia descrita anteriormente por Romero y cols., por lo tanto, para la realización del resumen solo se tuvo en cuenta el más amplio de estos dos estudios (Osorio y cols.). En 2014, Blanco y cols. detectaron 3 variantes patogénicas en una cohorte de 516 familias (0,6 %) (28). El más reciente estudio sobre población española fue publicado por Sánchez-Bermúdez y cols. en 2018, donde se obtuvo una tasa mutacional de *RAD51C* de 0,7 % (1/141) (33).

Recopilando todos los estudios, hasta ahora las variantes patogénicas que fueron identificadas en este grupo de familias sumaron un total de 38, y teniendo en cuenta que se estudiaron 4.009, se obtuvo una prevalencia global de 0,9 %.

RAD51C en familias con CO

Los estudios realizados hasta el momento cuentan con un número menor de familias con fenotipo exclusivamente de CO. Loveday y cols. detectaron una variante patogénica en 30 familias con CO exclusivamente. Estos autores estimaron el riesgo relativo de CO para portadores de variantes patogénicas de *RAD51C* en un 5,88 (IC95 %: 2,91-11,88) (32).

Coulet y cols. identificaron una mutación en una cohorte de 35 pacientes con CO, 8 de los cuales tenían al menos, un familiar con CO (2,9 %) (30).

En el estudio realizado por Thompson y cols. sobre 1.338 familias se detectaron 3 variantes patogénicas, una de ellas entre las 21 familias con fenotipo exclusivamente de CO (4,8 %) (19).

Pelttari y cols. realizaron un análisis de 277 familias. Dentro de 8 familias con casos de CO únicamente se detectaron dos variantes patogénicas, c.93delG y c.837 + 1G>A, obteniendo un rendimiento de 25 % en familias con fenotipo de CO (2/8). Tras ampliar el estudio sobre estas dos variantes en una amplia cohorte de pacientes, se concluyó que variantes patogénicas en *RAD51C* se asociaban especialmente con un aumento de riesgo para CO en ausencia de CM (OR = 213,95 IC95 % 25,6-1.769), incluso en CO sin historia familiar (OR = 6,31 IC95 % 1,15-34,6) (18).

Globalmente, se han estudiado 666 familias con este fenotipo detectándose 8 variantes patogénicas en total, lo que significa una prevalencia de 1,2 %. Sin embargo, en los estudios sobre población española, no se identificó ninguna variante patogénica en las 16 familias estudiadas por Sánchez-Bermúdez y col. con dicho fenotipo, ni en las 17 estudiadas por Blanco y cols. (Tabla I).

RAD51C en CO sin historia familiar

Cuatro grandes trabajos han estudiado la prevalencia de mutaciones en *RAD51C* sobre casos de CO sin antecedentes familiares de CM y CO.

Loveday y cols. detectaron 3 variantes patogénicas en 272 casos de CO sin historia familiar, con una prevalencia del 1,1 % (32).

Thompson y cols. incluyeron 267 CO sin historia familiar obteniendo una única variante patogénica entre todos ellos (0,4 %) (19).

Cunningham y cols. identificaron mutaciones de *RAD51C* en 26 casos de 899 CO sin antecedentes familiares, obteniendo una frecuencia mutacional del 2,9 % (31). Si bien es cierto, esta última cifra podría estar sobreestimada por los autores ya que se incluyeron como mutaciones tres variantes de cambio de sentido (*missense*) A126T, T287A y Gly264Ser, las cuales estaban categorizadas en otros estudios como no patogénicas.

Por último, un estudio realizado por Pennington y cols. obtuvo una frecuencia mutacional de un 1 % sobre 311 CO sin antecedentes familiares (34).

Entre todos los estudios publicados sobre este grupo de familias, se han detectado 39 mutaciones sobre 2492 casos estudiados, con una frecuencia mutacional del 1,5 %. Si excluimos el estudio realizado por Cunningham y cols., la prevalencia de mutaciones de *RAD51C* en casos de CO sin antecedentes familiares estaría en 0,8 %.

RAD51C en familias con CM

A pesar de que la relación entre mutaciones de *RAD51C* y el CO está mucho más clara, no se debe perder de vista su implicación en el CM.

Osorio y cols. identificaron la variante de cambio de sentido (*missense*) c.428A>G (p.Gln143Arg) en 1 de las 438 familias con CM exclusivamente (0,2 %) (variante catalogada como patogénica mediante ensayos funcionales) (27).

Blanco y cols. detectaron la mutación c.577C>T (p.Arg193Stop) en una de las 410 familias CM y Schurbein y cols. encontraron una gran delección del exón 5 al 9 en dos familias, una de ellas sin individuos afectados de CO (28,35).

Jonson y cols. detectaron sobre población danesa 5 variantes patogénicas en 6 familias sobre 1228 individuos (0,5 %). En este trabajo, 4 de las familias no tenían ningún caso de cáncer de ovario familiar, incluso dos de ellas solo presentaron un caso de CM a edad temprana (36).

Golmard y cols. detectaron 3 mutaciones sobre 2063 familias con este fenotipo. Recogiendo estos estudios, se han detectado 10 variantes patogénicas sobre 6107 familias estudiadas con fenotipo de CM exclusivamente (0,16 %).

Prevalencia mutacional de RAD51D

Para el estudio mutacional de *RAD51D* se seleccionaron 9 estudios en los que la prevalencia mutacional varía en un rango de entre 0,2 y 2,1 % (37-42). Las características específicas de las poblaciones estudiadas fueron un factor a tener en cuenta a la hora de realizar comparaciones entre estudios. En el caso de *RAD51D*, se detectó la presencia de un efecto fundador de una variante en población finlandesa, siendo la mayor prevalencia mutacional descrita hasta la fecha, un 2,1 % (39) (Tabla II).

RAD51D en familias con CM y CO

Como ocurre con *RAD51C*, las familias con CM y CO fueron el grupo de riesgo donde mayor rendimiento diagnóstico del estudio genético de *RAD51D* se obtuvo globalmente.

Desde un principio, Loveday y cols. en 2011 detectaron 8 variantes patogénicas en una cohorte de 1648 familias. Todas las variantes patogénicas se detectaron en las 911 familias con CM y CO (0,88 %) (38).

Osher y cols. ya en 2012 realizaron un screening sobre 175 familias con este fenotipo, detectando una variante patogénica (0,57 %) (37).

Es el estudio de Pelttari y cols. donde se detectó una mayor prevalencia mutacional en estas familias, 2 familias con la misma variante patogénica, c.576+1G>A, entre las 40 seleccionadas con este fenotipo (5 %).

Tabla I.
Resumen de los estudios incluidos sobre RAD51C

RAD51C	Pacientes analizados										Mutaciones				
	Autor	País	Total	CM	CM y CO	CO	uCO	Control	Total	CM	CM y CO	CO	uCO	Control	
Meindl y cols. (2010) (17)	Alemania	1100	620	480	0	0	0	0	6 (0,50)	0	6 (1,25)	0	0	0	
Pelttari y cols. (2011) (18)	Finlandia	2747	130+491+884+686	139	8	409	2086	8 (0,30)	0+0+0+0	2 (1,40)	2 (25,00)	4 (1,00)	2 (0,10)	2 (0,10)	
Vuorela y cols. (2011) (29)	Finlandia y Suecia	1936	112+993	35	0	232 + 332	871	2 (0,10)	0	1 (2,80)	0	1 (0,40) + 0	0	0	
Loveday y cols. (2011) (38)	UK	1404	0	1102	30	272	1156	12 (0,90)	0	8 (0,70)	1 (3,30)	3 (1,10)	1 (0,09)	1 (0,09)	
Osorio y cols. (2012) (27)	España	785	485	300	0	0	550	5 (0,60)	1 (0,20)	4 (1,30)	0	0 [0]	0 [0]	0 [0]	
Romero y cols. (2011) (26)	España	492	391	101	[0]	[0]	[0]	[1(0,20)]	[0]	[1 (1,00)]	[0]	[0]	[0]	[0]	
Thompson y cols. (2012) (19)	Australia	1655	1053	314	21	267	427	3 (0,20)	0	1 (0,30)	1 (4,80)	1 (0,40)	0	0	
Coulet y cols. (2013) (30)	Francia	117	0	82	35	0	0	3 (2,60)	0	2 (2,40)	1 (2,90)	0	0	0	
Schnurbein y cols. (2013) (35)	Alemania	825	500	325	0	0	0	2 (0,30)	1 (0,20)	1 (0,30)	0	0	0	0	
Pennington (2014) (34)	EE. UU.	311	0	0	0	311	0	2 (1,00)	0	0	0	2 (1,00)	0	0	
Cunningham y cols. (2014) (31)	UK	899	0	0	0	899	0	26 (2,90)	0	0	0	26 (2,90)	0	0	
Blanco y cols. (2014) (28)	España	516	410	89	17	0	0	3 (0,60)	1 (0,24)	2 (2,20)	0	0	0	0	
Jonson y cols. (2016) (36)	EE. UU.	1228	-	-	-	0	0	6 (0,50)	4	2	0	0	0	0	
Golmard y col (2017) (44)	Francia	2649	2063	538	32	0	0	12 (0,50)	3 (0,20)	8 (1,50)	1 (3,10)	0	0	0	
Hirasawa y cols. (2017)	Japón	230	0	32	198	-	-	3 (1,30)	0	1 (3,10)	2 (1,00)	-	-	-	
Eoh y cols. (2017) (57)	Corea	117	-	-	64	53	-	2 (1,70)	-	-	0	2 (3,70)	-	-	
Sánchez y cols. (2018) (33)	España	148	58	67	16	0	150	1 (0,70)	0	1 (1,49)	0	0	0	0	
Akbari y cols. (2010) (22)	Judíos, Francia-Canadá	454	-	-	-	0	0	0	-	-	-	0	0	0	
Zheng y cols. (2010) (21)	EE. UU.	92	0	92	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Clague y cols. (2011) (24)	EE. UU.	286	113	34	119	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Wong y cols. (2011) (58)	Australia	70	67	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
De Leeneer cols. (2012) (59)	Bélgica, Holanda	351	0	239	112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Kushnir y cols. (2012) (60)	Judíos	206	190	2	14	0	200	0	0	0	0	0	0	0	
Lu y cols. (2012) (25)	EE. UU.	192	157	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Total		18.810	6107	4009	666	2492	5440	98 (0,50)	10 (0,16)	38 (0,90)	8 (1,20)	39 (1,50)	3 (0,05)	3 (0,05)	

CM: cáncer de mama; CM y CO: cáncer de mama y ovario; CO: cáncer de ovario; uCO: cáncer de ovario sin historia familiar previa. Ente paréntesis: rendimiento diagnóstico del análisis del gen RAD51C (%). []: Mutaciones incluidas en dos estudios; Osorio y cols. y Romero y cols. Solo contabilizadas en uno de ellos.

Tabla II.
Resumen de los estudios incluidos sobre RAD51D

RAD51D	Pacientes analizados						Mutaciones						
	Autor	País	Total	CM	CM y CO	CO	Control	Total	CM	CM y CO	CO	uCO	Control
	Loveday y cols. (2011) (38)	UK	1648	737	911	0	0	8 (0,50)	0	8 (0,88)	0	0	1
	Osher y cols. (2012) (37)	Canadá y Bélgica	175	0	175	0	0	1 (0,60)	0	1 (0,57)	0	0	0
	Wickramanyake y cols. (2012) (42)	EE. UU.	586	226	0	0	360	3 (0,50)	0	0	0	3 (0,83)	0
	Peltari y cols. (2012) (39)	Finlandia	95	51	40	4	0	2 (2,10)	0	2 (5,00)	0	0	0
	Thompson y cols. (2013) (43)	UK, Australia	1060	741	303	16	245	2 (0,20)	0	0	0	2 (0,80)	1
	Gutiérrez-Enríquez (2014) (40)	España	842	171	491	51	129	4 (0,50)	0	4 (0,81)	0	0	0
	Song y cols. (2015) (41)	UK, EE. UU., Polonia, Australia	3429	467	29	430	2307	12 (0,40)	0	0	1 (0,34)	11 (0,35)	1 (0,03)
	Golmard y cols. (2017) (44)	Francia	2649	2063	538	32	0	7 (0,30)	4 (0,2)	2 (0,40)	1 (3,10)	-	-
	Sánchez y cols. (2018) (33)	España	77	0	61	16	0	1 (1,30)	-	0	1 (6,25)	-	-
	Total		10.561	4456	2548	549	3041	40 (0,4)	4 (0,09)	17 (0,7)	3 (0,54)	16 (0,52)	2 (0,05)

CM: cáncer de mama; CM y CO: cáncer de mama y ovario; uCO: cáncer de ovario sin historia familiar previa. Ente paréntesis: rendimiento diagnóstico del análisis del gen RAD51D(%).

Ante estos resultados, el mismo grupo realizó un genotipado de esta variante en 2200 pacientes con CM y en 553 con CO, identificando esta variante en 5 pacientes de 707 con historia de CO (0,7 %) y en 2 pacientes de 2105 con historia exclusivamente de CM (0,09 %). El haplotipo de 10 individuos de 4 de las familias con la mutación demostró que las familias tenían un ancestro común, por lo que la alta prevalencia detectada por Peltari fue debida a un efecto fundador en su población (Finlandia) (39).

En población española, Gutiérrez-Enríquez y cols. detectaron 4 variantes patogénicas en una cohorte de 842 familias, y todas las variantes se hallaron en el grupo de las 491 familias con CM y CO (0,81 %) (40).

Globalmente, se han genotipado 2548 familias con este fenotipo y se ha detectado en ellas un total de 17 variantes patogénicas, obteniendo una prevalencia mutacional del 0,7 %.

RAD51D en familias con CO

Las familias con fenotipo exclusivamente de CO no están muy representadas en los estudios realizados sobre RAD51D. En total existen 549 de estas familias genotipadas.

Es en el estudio de Song y cols. de 2015 donde se analizaron 294 familias y se detectó una única variante patogénica (0,34 %) (41).

Thompson y cols. y Gutiérrez-Enríquez y cols. incluyeron 16 y 51 familias con este fenotipo respectivamente. En ninguno de los estudios se detectaron variantes patogénicas (40,43).

Golmard y cols. publicaron un trabajo donde detectaron una variante patogénica en 32 familias con CO exclusivamente (3,1 %) (44).

Sánchez-Bermúdez y cols. detectaron una variante patogénica en 16 familias estudiadas con este fenotipo, obteniendo un rendimiento del 6,25 %. Este porcentaje se prevee sobreestimado debido a que el número de familias con este fenotipo no es muy alto (33).

Globalmente, se han descrito 3 mutaciones en un total de 549 familias (0,54 %). Se deben seguir analizando las familias con el fin de obtener una mayor evidencia sobre la prevalencia de RAD51D.

RAD51D en CO sin historia familiar

El primer trabajo que estudió la prevalencia mutacional de RAD51D en casos de CO no seleccionados por la historia familiar fue Wickramanyake y cols. con la selección de 360 mujeres con CO, de trompas o peritoneal primario y 449 mujeres y 10 hombres de 226 familias con al menos 4 CM. Detectaron 3 variantes patogénicas entre el grupo de las 360 mujeres aparentemente sin historia familiar. De entre las tres portadoras de variantes patogénicas, una de ellas resultó presentar historia familiar de CM y CO (42).

Thompson y cols. también seleccionaron 245 casos de CO sin historia familiar entre los cuales hallaron 2 variantes patogénicas (0,8 %) (43).

En el estudio español, de Gutiérrez-Enríquez y cols. también incluyeron 129 casos sin historia familiar, pero en este caso no se detectó ninguna variante patogénica (40).

El mayor estudio de casos sin historia familiar fue el realizado por Song y cols. en 2015. En él se incluyeron 3429 casos, 2307 sin historia familiar, entre los cuales se detectaron 11 variantes patogénicas de *RAD51D* (0,35 %) (41).

En total se han estudiado 3041 casos de CO sin antecedentes familiares con una tasa mutacional de 0,52 %.

RAD51D en familias con CM

Existen varios estudios sobre familias con fenotipo de CM en los que no se han detectado variantes patogénicas. En el estudio realizado en población española en 2014, Gutiérrez-Enríquez y cols. no encontraron ninguna variante patogénica en las 171 familias con fenotipo de CM exclusivamente (40).

En las 737 familias con este fenotipo seleccionadas por Loveday y cols., las 741 por Thompson y cols. y las 226 por Wickramanyake y cols. no se detectó ninguna variante patogénica (38,42,43).

Golmard y cols. publicaron un trabajo donde detectaron 4 variantes patogénicas en 2063 familias con CM exclusivamente (0,2 %). Estos autores sostienen que la implicación de *RAD51D* con el CM debe ser considerada (44).

La genética como estrategia de tratamiento

Como se ha comentado anteriormente, muchos de los genes relacionados con la susceptibilidad genética al CM y CO están involucrados en la reparación de la doble cadena de ADN. Los agentes quimioterápicos análogos de los platinos, como el cisplatino o el carboplatino inducen entrecruzamientos entre las purinas del ADN, es decir, ICLs y DSB, lo que produce una toxicidad celular y requiere mecanismos de reparación como RH. Múltiples estudios sugieren que, efectivamente, células con defectos en la RH serían más sensibles a la acción de estos agentes. El hecho de que los defectos en la reparación del ADN concedieran a la célula una vulnerabilidad específica fue explotado hacia el concepto de letalidad sintética, que consiste en adicionar a una mutación génica, la inhibición de otro mecanismo celular de reparación para producir la muerte celular. Esta interacción letal fue descrita en células *BRCA1* o *BRCA2* mutadas a las que se les inducía una pérdida de la enzima *Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1)* (45). Los DSBs no pueden ser reparados mediante RH en células deficientes de *BRCA1/2*, con el resultado de una citotoxicidad (Fig. 3). Este hallazgo supuso un punto de partida para el desarrollo de fármacos inhibidores de la *PARP-1* (*iPARP*) como Olaparib®. En varios estudios con diferentes esquemas terapéuticos con Olaparib® sobre casos con CM *BRCA1* mutados, se observa una mayor respuesta al cisplatino (46) y un mayor intervalo libre de progresión (47). Igualmente, la respuesta de los casos con CO a las líneas terapéuticas con cisplatino estuvieron influenciadas por las mutaciones en *BRCA1/2*

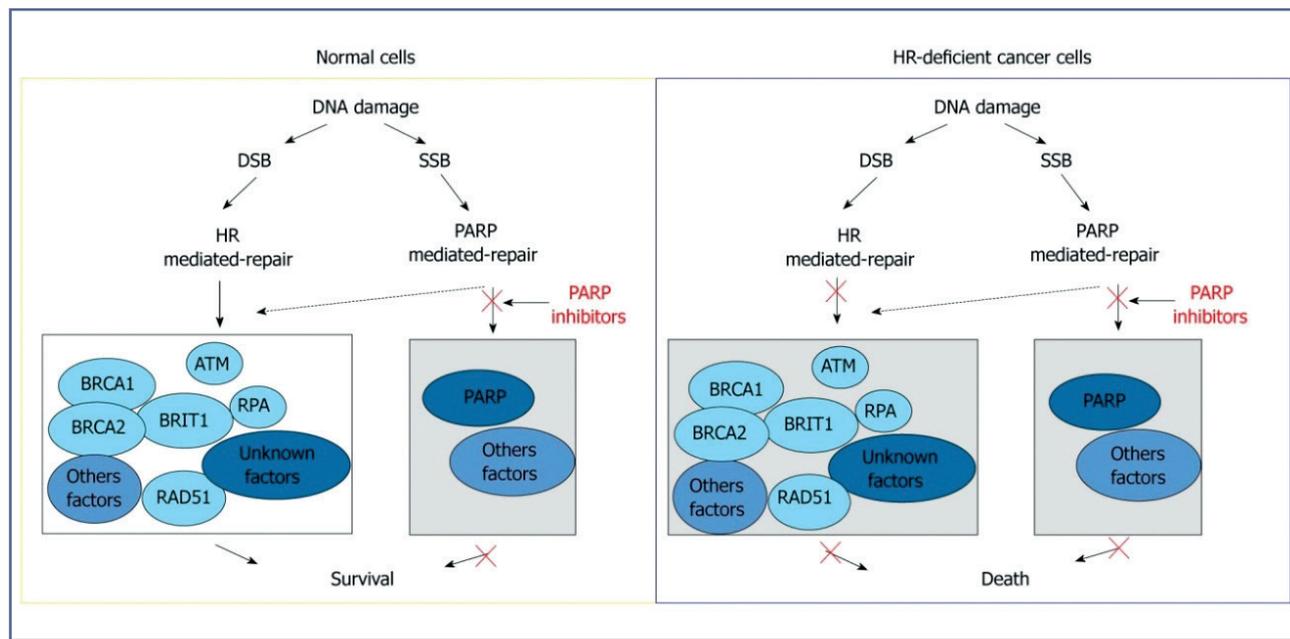


Figura 3 – Mecanismo de interacción entre la ruta de reparación mediada por la enzima Poly (ADP-ribose) polymerase (*PARP-1*) y la recombinación homóloga (DSB: daños en la doble hebra de ADN; SSB: daño en una sola hebra de ADN; HR: recombinación homóloga; RPA: proteína A de la replicación; BRCA: breast cancer susceptibility protein; PARP: Poly (ADP-ribose) polymerase). Tomado de Peng y cols., 2011 (54).

y otros genes de la RH (48-50). Un ensayo clínico en fase 2 mostró que el 24 % de los CO de alto grado o los cánceres de mama tripe negativo sin mutaciones en *BRCA* también respondían a tratamiento con Olaparib® (51,53). Lo que condujo a la hipótesis de que defectos en otras proteínas de RH también podrían conceder una mayor sensibilidad a los inhibidores de PARP-1. *In vitro*, se ha demostrado que la expresión de RAD51C fue menor en las células con mayor sensibilidad a Olaparib® e incluso una mayor toxicidad de estas células en los tratamientos que inducen daño en el ADN (52), aunque el papel de la deficiencia de RAD51C todavía no ha sido demostrado. Es por ello, que es necesario conocer el estado mutacional de estos genes para poder implementar estas terapias combinadas adecuadamente (53).

DISCUSIÓN

RAD51C y RAD51D, junto a *BRCA1* y *BRCA2*, son genes que realizan funciones en el mismo mecanismo de respuesta al daño en el ADN. Las mutaciones en *RAD51C* y *RAD51D* son raras y depende de la población a estudio, pero para portadores de variantes patogénicas, es clínicamente importante conocer el estado mutacional de estos genes, ya que puede proporcionar información muy valiosa sobre la estimación de riesgo de ese individuo o sus familiares, sobre la metodología terapéutica a seguir ante cada caso y sobre la posible efectividad de tratamientos.

Para realizar un diagnóstico genético preciso es fundamental diseñar una estrategia de selección de individuos a fin de obtener un rendimiento diagnóstico lo más alto posible. Tras el análisis de múltiples estudios internacionales se observa como la asociación de *RAD51C* y *RAD51D* con el CM no está del todo definida, aunque sí parecen estar influenciados los casos de CM con historia familiar de CO. La mayor prevalencia mutacional de *RAD51C* en estas familias fue reportada por Meindl y cols., con un 1,3 %, siendo la media de edad media de diagnóstico de CM de 53 (33-78) años y la de CO de 60 (50-81) años (17). Para *RAD51D* la mayor tasa de variantes patogénicas en estas familias fue de 0,88 % reportada por Loveday y cols. (38).

Entre los casos de CO la asociación se muestra clara, incluso en los CO sin antecedentes familiares. Es este estudio se han recogido 666 familias con fenotipo de CO exclusivamente estudiadas para *RAD51C* detectándose 8 variantes patogénicas en total, lo que significa una prevalencia de 1,2 %. Sin embargo, en los estudios sobre población española, no se identificó ninguna variante patogénica en las 16 familias estudiadas por Sánchez-Bermúdez y cols. con dicho fenotipo, ni en las 17 estudiadas por Blanco y cols. En población española, se detectó una variante patogénica de *RAD51D* en 16 familias con CO estudiadas por Sánchez-Bermúdez y cols. Debemos de tener en cuenta que una de las mayores limitaciones de este análisis es el escaso número

de familias recogidas en algunos grupos de estudio, por lo que se hace necesario recurrir a estudios multicéntricos con grandes poblaciones para lograr definir el riesgo que estos genes confieren.

En un reciente metaanálisis en el que se recopilaban 23.802 casos de CO se obtuvo una prevalencia mutacional de *RAD51C* de un 0,63 %, y en población control de un 0,11 %, se calculó un OR acumulado de 5,59 (95 % IC = 4,42-7,07; $p < 0,0001$). En cuanto a *RAD51D* se compararon 22.787 casos con un prevalencia mutacional de 0,41 % frente al 0,06 % en controles, calculando un OR acumulado de 6,94 (95 IC: 5,10-9,44; $p < 0,001$) (56). Es difícil la comparación de estos datos con los valores expuestos en el presente trabajo, ya que en este gran estudio no se proporcionan datos sobre la historia familiar o personal de cáncer. Como reconocen los autores, es interesante conocer cómo se expresa la enfermedad, la edad a la que aparecen las distintas tumoraciones, e incluso, tener en cuenta el subtipo histológico a la hora de clasificar a los pacientes. Esto es especialmente importante en el CO de alto grado seroso, al cual se asocian principalmente los defectos el proceso de RH y donde se prevé una mayor prevalencia mutacional de estos genes. Por lo tanto, de estas limitaciones surge la necesidad de realizar futuros estudios donde se asocien casos y controles y donde se tenga en cuenta además del fenotipo familiar el subtipo histológico tumoral.

CONCLUSIÓN

Tras la revisión de datos realizada en este trabajo y teniendo en cuenta las evidencias anteriores, podemos concluir que *RAD51C* y *RAD51D* se asocian al SCMOH, sobre todo en familias en las que coexisten el CM y el CO. La prevalencia mutacional de estos genes varía en función del fenotipo familiar, por lo que es fundamental una correcta selección de pacientes para un asesoramiento genético adecuado. Aunque son necesarios ensayos clínicos, *RAD51C* y *RAD51D* pueden servir como nuevos biomarcadores para la identificación de tumores sensibles a Olaparib®, permitiendo así una selección de los pacientes que más se beneficiarían del tratamiento con estas nuevas terapias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62(3):676-89.
2. Antoniou AC, Pharoah PDP, McMullan G, Day NE, Stratton MR, Peto J, et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating *BRCA1*, *BRCA2* and other genes. *Br J Cancer* 2002;86(1):76-83. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600008
3. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for

- family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003 May;72(5):1117-30. DOI: 10.1086/375033
4. Haber JE. DNA recombination: the replication connection. *Trends Biochem Sci* 1999;24(7):271-5. DOI: 10.1016/S0968-0004(99)01413-9
 5. McEachern MJ, Haber JE. Break-induced replication and recombinational telomere elongation in yeast. *Annu Rev Biochem* 2006;75:111-35. DOI: 10.1146/annurev.biochem.74.082803.133234
 6. Hoeijmakers JHJ. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001;411(6835):366-74. DOI: 10.1038/35077232
 7. Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecol Oncol* 2015;137(2):343-50. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.02.017
 8. Miller KA, Sawicka D, Barsky D, Albala JS. Domain mapping of the Rad51 paralog protein complexes. *Nucleic Acids Res* 2004;32(1):169-78. DOI: 10.1093/nar/gkg925
 9. Badie S, Liao C, Thanasoula M, Barber P, Hill MA, Tarsounas M. RAD51C facilitates checkpoint signaling by promoting CHK2 phosphorylation. *J Cell Biol* 2009;185(4):587-600. DOI: 10.1083/jcb.200811079
 10. Chun J, Buechelmaier ES, Powell SN. Rad51 paralog complexes BCDX2 and CX3 act at different stages in the BRCA1-BRCA2-dependent homologous recombination pathway. *Mol Cell Biol* 2013;33(2):387-95. DOI: 10.1128/MCB.00465-12
 11. Bennett BT, Knight KL. Cellular localization of human Rad51C and regulation of ubiquitin-mediated proteolysis of Rad51. *J Cell Biochem* 2005;96(6):1095-109. DOI: 10.1002/jcb.20640
 12. Liu Y, Tarsounas M, O'regan P, West SC. Role of RAD51C and XRCC3 in genetic recombination and DNA repair. *J Biol Chem* 2007;282(3):1973-9. DOI: 10.1074/jbc.M609066200
 13. Vaz F, Hanenberg H, Schuster B, Barker K, Wiek C, Erven V, et al. Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder. *Nat Genet* 2010;42(5):406-9. DOI: 10.1038/ng.570
 14. Somyajit K, Subramanya S, Nagaraju G. RAD51C: a novel cancer susceptibility gene is linked to Fanconi anemia and breast cancer. *Carcinogenesis* 2010;31(12):2031-8. DOI: 10.1093/carcin/bgq210
 15. Braybrooke JP, Li J-L, Wu L, Caple F, Benson FE, Hickson ID. Functional Interaction between the Bloom's Syndrome Helicase and the RAD51 Paralog, RAD51L3 (RAD51D). *J Biol Chem* 2003;278(48):48357-66. DOI: 10.1074/jbc.M308838200
 16. Tarsounas M, Muñoz P, Claas A, Smiraldi PG, Pittman DL, Blasco MA, et al. Telomere Maintenance Requires the RAD51D Recombination/Repair Protein. *Cell* 2004;117(3):337-47. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00337-x
 17. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2010;42(5):410-4. DOI: 10.1038/ng.569
 18. Pelttari LM, Heikkinen T, Thompson D, Kallioniemi A, Schleutker J, Holli K, et al. RAD51C is a susceptibility gene for ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2011;20(16):3278-88. DOI: 10.1093/hmg/ddr229
 19. Thompson ER, Boyle SE, Johnson J, Ryland GL, Sawyer S, Choong DYH, et al. Analysis of RAD51C germline mutations in high-risk breast and ovarian cancer families and ovarian cancer patients. *Hum Mutat* 2012;33(1):95-9. DOI: 10.1002/humu.21625
 20. Loveday C, Turnbull C, Ruark E, Xicola RMM, Ramsay E, Hughes D, et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2012;44(5):475-6; author reply 476. DOI: 10.1038/ng.2224
 21. Zheng Y, Zhang J, Hope K, Niu Q, Huo D, Olopade OI. Screening RAD51C nucleotide alterations in patients with a family history of breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124(3):857-61. DOI: 10.1007/s10549-010-1095-5
 22. Akbari MR, Tonin P, Foulkes WD, Ghadirian P, Tischkowitz M, Narod SA. RAD51C germline mutations in breast and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res BCR* 2010;12(4):404. DOI: 10.1186/bcr2619
 23. Pang Z, Yao L, Zhang J, Ouyang T, Li J, Wang T, et al. RAD51C germline mutations in Chinese women with familial breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129(3):1019-20. DOI: 10.1007/s10549-011-1574-3
 24. Clague J, Wilhoite G, Adamson A, Bailis A, Weitzel JN, Neuhausen SL. RAD51C germline mutations in breast and ovarian cancer cases from high-risk families. *PLoS One* 2011;6(9):e25632. DOI: 10.1371/journal.pone.0025632
 25. Lu W, Wang X, Lin H, Lindor NM, Couch FJ. Mutation screening of RAD51C in high-risk breast and ovarian cancer families. *Fam Cancer* 2012;11(3):381-5. DOI: 10.1007/s10689-012-9523-9
 26. Romero A, Pérez-Segura P, Tosar A, García-Saenz JA, Díaz-Rubio E, Caldés T, et al. A HRM-based screening method detects RAD51C germ-line deleterious mutations in Spanish breast and ovarian cancer families. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129(3):939-46. DOI: 10.1007/s10549-011-1543-x
 27. Osorio A, Endt D, Fernández F, Eirich K, de la Hoya M, Schmutzler R, et al. Predominance of pathogenic missense variants in the RAD51C gene occurring in breast and ovarian cancer families. *Hum Mol Genet* 2012;21(13):2889-98. DOI: 10.1093/hmg/dds115
 28. Blanco A, Gutiérrez-Enríquez S, Santamariña M, Montalbán G, Bonache S, Balmaña J, et al. RAD51C germline mutations found in Spanish site-specific breast cancer and breast-ovarian cancer families. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147(1):133-43. DOI: 10.1007/s10549-014-3078-4
 29. Vuorela M, Pyrkäs K, Hartikainen JM, Sundfeldt K, Lindblom A, von Wachenfeldt Wäppling A, et al. Further evidence for the contribution of the RAD51C gene in hereditary breast and ovarian cancer susceptibility. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130(3):1003-10. DOI: 10.1007/s10549-011-1677-x
 30. Coulet F, Fajac A, Colas C, Eyries M, Dion-Minière A, Rouzier R, et al. Germline RAD51C mutations in ovarian cancer susceptibility. *Clin Genet* 2013;83(4):332-6. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01917.x
 31. Cunningham JM, Cicek MS, Larson NB, Davila J, Wang C, Larson MC, et al. Clinical characteristics of ovarian cancer classified by BRCA1, BRCA2, and RAD51C status. *Sci Rep* 2014;4:4026. DOI: 10.1038/srep04026
 32. Loveday C, Turnbull C, Ruark E, Xicola RMM, Ramsay E, Hughes D, et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2012;44(5):475-6; author reply 476. DOI: 10.1038/ng.2224
 33. Sánchez-Bermúdez AI, Sarabia-Meseguer MD, García-Aliaga Á, Marín-Vera M, Macías-Cerrolaza JA, Henaréjos PS, et al. Mutational analysis of RAD51C and RAD51D genes in hereditary breast and ovarian cancer families from Murcia (southeastern Spain). *Eur J Med Genet* 2018;61(6):355-61. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.01.015
 34. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2014;20(3):764-75. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2287
 35. Schnurbein G, Hauke J, Wappenschmidt B, Weber-Lassalle N, Engert S, Hellebrand H, et al. RAD51C deletion screening identifies a recurrent gross deletion in breast cancer and ovarian cancer families. *Breast Cancer Res BCR* 2013;15(6):R120. DOI: 10.1186/bcr3589
 36. Jønson L, Ahlborn LB, Steffensen AY, Djursby M, Ejlersen B, Timshel S, et al. Identification of six pathogenic RAD51C mutations via mutational screening of 1228 Danish individuals with increased risk of hereditary breast and/or ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016;155(2):215-22. DOI: 10.1007/s10549-015-3674-y
 37. Osher DJ, De Leeneer K, Michils G, Hamel N, Tomiak E, Poppe B, et al. Mutation analysis of RAD51D in non-BRCA1/2 ovarian and breast cancer families. *Br J Cancer* 2012;106(8):1460-3. DOI: 10.1038/bjc.2012.87

38. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, Hughes D, Ruark E, Frankum JR, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2011;43(9):879-82. DOI: 10.1038/ng.893
39. Pelttari LM, Kiiski J, Nurminen R, Kallioniemi A, Schleutker J, Gylfe A, et al. A Finnish founder mutation in RAD51D: analysis in breast, ovarian, prostate, and colorectal cancer. *J Med Genet* 2012;49(7):429-32. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-100852
40. Gutiérrez-Enríquez S, Bonache S, Ruiz de Garibay G, Osorio A, Santamariña M, Ramón y Cajal T, et al. About 1 % of the breast and ovarian Spanish families testing negative for BRCA1 and BRCA2 are carriers of RAD51D pathogenic variants. *Int J Cancer J Int Cancer* 2014; 134(9):2088-97. DOI: 10.1002/ijc.28540
41. Song H, Dicks E, Ramus SJ, Tyrer JP, Intermaggio MP, Hayward J, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33(26):2901-7. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2408
42. Wickramanayake A, Wickramanyake A, Bernier G, Pennil C, Casadei S, Agnew KJ, et al. Loss of function germline mutations in RAD51D in women with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012;127(3):552-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.09.009
43. Thompson ER, Rowley SM, Sawyer S, kConfab, Eccles DM, Trainer AH, et al. Analysis of RAD51D in ovarian cancer patients and families with a history of ovarian or breast cancer. *PLoS One* 2013;8(1):e54772. DOI: 10.1371/journal.pone.0054772
44. Golmard L, Castéra L, Krieger S, Moncoutier V, Abidallah K, Tenreiro H, et al. Contribution of germline deleterious variants in the RAD51 paralogs to breast and ovarian cancers. *Eur J Hum Genet EJHG* 2017;25(12):1345-53. DOI: 10.1038/s41431-017-0021-2
45. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005;434(7035):913-7. DOI: 10.1038/nature03443
46. Byrski T, Huzarski T, Dent R, Gronwald J, Zuziak D, Cybulski C, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(2):359-63. DOI: 10.1007/s10549-008-0128-9
47. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28(3):375-9. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7019
48. Lorusso D, Tripodi E, Maltese G, Lepori S, Sabatucci I, Bogani G, et al. Spotlight on olaparib in the treatment of BRCA-mutated ovarian cancer: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:1501-9. DOI: 10.2147/DDDT.S124447
49. Taniguchi T, Tischkowitz M, Ameziane N, Hodgson SV, Mathew CG, Joenje H, et al. Disruption of the Fanconi anemia-BRCA pathway in cisplatin-sensitive ovarian tumors. *Nat Med* 2003;9(5):568-74. DOI: 10.1038/nm852
50. Murai J. Targeting DNA repair and replication stress in the treatment of ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2017;22(4):619-28. DOI: 10.1007/s10147-017-1145-7
51. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet Lond Engl* 2010;376(9737):235-44. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60892-6
52. Min A, Im S-A, Yoon Y-K, Song S-H, Nam H-J, Hur H-S, et al. RAD51C-deficient cancer cells are highly sensitive to the PARP inhibitor olaparib. *Mol Cancer Ther* 2013;12(6):865-77. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0950
53. Kondrashova O, Nguyen M, Shield-Artin K, Tinker AV, Teng NNH, Harrell MI, et al. Secondary Somatic Mutations Restoring RAD51C and RAD51D Associated with Acquired Resistance to the PARP Inhibitor Rucaparib in High-Grade Ovarian Carcinoma. *Cancer Discov* 2017;7(9):984-98. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0419
54. Peng G. Exploiting the homologous recombination DNA repair network for targeted cancer therapy. *World J Clin Oncol* 2011;2(2):73. DOI: 10.5306/wjco.v2.i2.73
55. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(8):852-61. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1
56. Suszynska M, Ratajska M, Kozłowski P. BRIP1, RAD51C, and RAD51D mutations are associated with high susceptibility to ovarian cancer: mutation prevalence and precise risk estimates based on a pooled analysis of ~30,000 cases. *J Ovarian Res* 2020;13(1):50. DOI: 10.1186/s13048-020-00654-3
57. Eoh KJ, Kim JE, Park HS, Lee S-T, Park JS, Han JW, et al. Detection of Germline Mutations in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Using Multi-gene Panels: Beyond BRCA1/2. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc* 2018;50(3):917-25. DOI: 10.4143/crt.2017.220
58. Wong MW, Nordfors C, Mossman D, Pecenetelovska G, Avery-Kiejda KA, Talseth-Palmer B, et al. BRIP1, PALB2, and RAD51C mutation analysis reveals their relative importance as genetic susceptibility factors for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(3):853-9. DOI: 10.1007/s10549-011-1443-0
59. De Leeneer K, Van Bockstal M, De Brouwer S, Swietek N, Schiettecatte P, Sabbaghian N, et al. Evaluation of RAD51C as cancer susceptibility gene in a large breast-ovarian cancer patient population referred for genetic testing. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(1):393-8. DOI: 10.1007/s10549-012-1998-4
60. Kushnir A, Laitman Y, Shimon SP, Berger R, Friedman E. Germline mutations in RAD51C in Jewish high cancer risk families. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(3):869-74. DOI: 10.1007/s10549-012-2317-9